

**FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI**

ANNEE 1971

THESE

N^o

53

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Nicole-Scarlett SAINTE-ROSE

Née le 18 janvier 1945 à FORT-DE-FRANCE (Martinique)

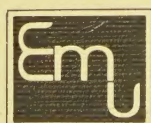
Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**LE TRAITEMENT INTERMITTENT
DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE PAR UNE
ASSOCIATION RIFAMPICINE — ISONIAZIDE**

Président : M. Christian SORS, Professeur Agrégé

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556018_0042

**FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI**

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Nicole-Scarlett SAINTE-ROSE

Née le 18 janvier 1945 à FORT-DE-FRANCE (Martinique)

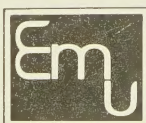
Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**LE TRAITEMENT INTERMITTENT
DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE PAR UNE
ASSOCIATION RIFAMPICINE — ISONIAZIDE**

Président : M. Christian SORS, Professeur Agrégé

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A ma Mère

A mon Père

A mes deux Frères

avec toute mon affection

A tous les Miens

A mes Amis.

A notre Président de Thèse, Monsieur le Professeur Agrégé Christian SORS

Chef de Service de Pneumophysiologie
à l'Hôpital de la Salpêtrière

Qui nous a fait l'honneur de présider
cette thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre
admiration pour ses qualités humaines et
sa compétence que nous avons pu apprécier
pendant notre Externat.

A nos Maîtres d'Externat :

Monsieur le Professeur Etienne JOSEPH

Monsieur le Professeur François LHERMITTE

Monsieur le Professeur Henri PEQUIGNOT

Monsieur le Professeur André SICARD

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre
gratitude pour leur accueil bienveillant
et la haute valeur de l'enseignement qu'ils
nous ont dispensé.

A Madame Monique LE LIRZIN

Chargée de Recherches à l'Institut Pasteur à Paris

Qui nous a guidé et conseillé dans la
réalisation de ce travail.

A Monsieur le Docteur Pierre GUILLET

Attaché du Service de Pneumophtysiologie
de Monsieur le Professeur SORS

En le remerciant pour la documentation
qu'il nous a fournie.

P L A N

- INTRODUCTION

- CHAPITRE I - LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

- A - Rappel historique
- B - Evolution récente du traitement
- C - Essais de traitement intermittent
 - a) La STREPTOMYCINE
 - b) L'ISONIAZIDE
 - c) L'association ISONIAZIDE-STREPTOMYCINE
Expériences de MADRAS
 - d) L'association STREPTOMYCINE-PYRAZINAMIDE

- CHAPITRE II - LA RIFAMPICINE

- A - Etude générale
 - a) Origine
 - b) Structure
- B - Propriétés pharmacologiques
 - a) Absorption
 - b) Distribution
 - c) Elimination
 - d) Tolérance
- C - Activité antituberculeuse
 - a) RIFAMPICINE seule
 - 1.- In vitro
 - 2.- In vivo
 - b) L'association RIFAMPICINE-ISONIAZIDE
 - 1.- In vitro: traitement quotidien
 - 2.- In vivo : traitement intermittent

D - Conclusion sur la RIFAMPICINE

- CHAPITRE III - ESSAI CLINIQUE DANS LE SERVICE DU PROFESSEUR SORS

A - Matériel et méthodes

- a) Répartition des malades
- b) Régimes thérapeutiques

B - Résultats

- a) Bactériologiques
- b) Radiologiques
- c) Biologiques

C - Tolérance

D - Malades sortis de l'enquête.

- DISCUSSION

- A - Résultats de l'essai du Service du Professeur SORS et résultats globaux de l'enquête sur l'association RIFAMPICINE-ISONIAZIDE
- B - Traitement par l'association RIFAMPICINE-ISONIAZIDE et traitements par associations comportant de la RIFAMPICINE.
- C - Traitements intermittents à base de RIFAMPICINE et traitements intermittents, sans RIFAMPICINE.

- CONCLUSION

- BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

La chimiothérapie a permis une nette amélioration du pronostic de la tuberculose.

Cette maladie demeure néanmoins de nos jours, un véritable fléau social.

Si la lutte contre les mycobactéries tuberculeuses s'est avérée de plus en plus efficace, grâce aux antibiotiques "spécifiques" il semblait aussi indispensable de songer à minimiser les problèmes d'ordre psychologique, familial, professionnel et socio-économique que pose le traitement des tuberculeux.

Des essais de chimiothérapie intermittente par diverses associations d'antibiotiques ont constitué un progrès notable.

La venue de la RIFAMPICINE, puissant antibacillaire, peu toxique, sans résistance croisée avec les autres antibiotiques, apporte à ce nouveau mode thérapeutique de la tuberculose un point considérable.

Nous nous attacherons dans notre exposé, à étudier les remarquables propriétés de cet antituberculeux majeur, à montrer l'intérêt et l'efficacité du traitement discontinu de la tuberculose pulmonaire par une association RIFAMPICINE-ISONIAZIDE, d'après les nombreuses publications d'auteurs français et étrangers et les observations recueillies dans le Service de Pneumophtisiologie de Monsieur le Professeur SORS C. de l'Hôpital de la Salpêtrière, à Paris.

CHAPITRE I - LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

- SON TRAITEMENT -

A - RAPPEL HISTORIQUE

Une évolution spectaculaire s'est opérée dans la prévention et le traitement de la tuberculose depuis moins d'un demi-siècle.

Certes, dès 1886, un médecin vénitien, Vittorio CAVAGNIS, tente d'atténuer la virulence du bacille de Koch par l'acide phénique. Chez quatre animaux (lapins et cobaye) ayant reçu des solutions de bacilles de plus en plus virulentes, la tuberculose ne se développe pas. C'est seulement, 35 ans plus tard, en 1921, que CALMETTE et GUERIN mettent au point la vaccination par le B.C.G.

En 1885, CANTANI traite des tuberculeux, par inhalation de bouillon de culture de "bactérium termo", utilisant l'antagonisme de ce bacille avec la mycobactérie tuberculeuse. Mais les succès cliniques sont inconstants et la méthode tombe dans l'oubli.

De nombreux corps chimiques, l'hydrogène sulfuré, l'héline, l'iode, l'acide phénique... susceptibles d'empêcher le développement du bacille tuberculeux sont employés mais n'ont pas d'effet thérapeutique significatif.

Le traitement hygiéno-diététique prend alors une place considérable; le virage de cuti, les primo-infections, les tuberculoses pulmonaires, osseuses ou ganglionnaires sont traités dans des établissements de cure - Aérium, Préventorium, Sanatorium, établissements hospitaliers maritimes, se multipliant. Le repos "absolu" pendant de longs mois y est rigoureusement suivi.

Au début du Siècle en 1908, FORLANINI préconise la collapsothérapie. La mise au repos des lésions pulmonaires des malades en créant un pneumothorax artificiel, connaît un succès important. Les nombreux incidents qui peuvent survenir : poussées liquidiennes, perforation cavitaire en plèvre nécessitant ponction et drainage, épaississement pleural traité par la thoracoplastie, renforcent l'utilité des établissements de cure.

C'est en 1943 que WAKSMAN, par la découverte de la STREPTOMYCINE, ouvre l'ère de la chimiothérapie.

L'utilisation d'antibiotiques tels le P.A.S., l'I.N.H. (1951) permet d'instituer un traitement antibacillaire dont les résultats sont notables.

Toutefois, en dépit de la nette régression de la morbidité et de la mortalité tuberculeuses, son traitement "classique" pose de sérieux problèmes.

La prise quotidienne des médicaments, leur mode d'administration par voie parentérale plus rarement per os, les arrêts prolongés des activités professionnelles, l'éloignement du milieu familial sont astreignants, voire contraignants pour le patient.

Le coût des séjours en milieu hospitalier et sanatorial, les difficultés d'application du traitement quotidien pendant une période de 18 mois, ont eu pour conséquence la prise de conscience de ces problèmes qui se posent tout particulièrement dans les pays les plus mal nantis.

B - EVOLUTION RECENTE DU TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX

- De l'intérêt du traitement intermittent.

Des modifications ont été apportées aux modalités thérapeutiques de la tuberculose pulmonaire : il y eut peu à peu une tendance au traitement d'attaque initial en milieu hospitalier, puis retour à l'activité familiale et profession-

nelle plus précoce avec un traitement ambulatoire, enfin une désaffection progressive des établissements de cure par les malades.

Dans les pays en voie de développement, le nombre trop considérable de tuberculeux et l'insuffisance de l'équipement hospitalier, ont amené un large recours à la thérapeutique ambulatoire.

Une transformation plus profonde dans les concepts de traitement de la tuberculose s'est opérée par l'application du traitement intermittent. Pour tout pays, son intérêt est considérable : remédier à l'inconvénient que représente la prise quotidienne des médicaments, diminuer la toxicité des drogues par leur absorption discontinue tout en veillant à l'efficacité du traitement et en retardant l'apparition de bacilles résistants, tels sont ses objectifs.

C - ESSAIS DE THERAPEUTIQUE INTERMITTENTE

a) La STREPTOMYCINE

Dès 1946, CORPER, FELDMAN puis Etienne BERNARD et KREIS ont constaté que, mise en présence du bacille tuberculeux, pendant un temps limité, la STREPTOMYCINE empêchait la multiplication du bacille pendant un temps supérieur à celui du contact.

- Expérience In vitro

La culture de la souche Brevannes était inhibée lorsqu'on maintenait en permanence dans un tube de milieu de youmans des concentrations égales ou supérieures à 0,4 U/cm³ de STREPTOMYCINE. Pour une concentration de 15 U/cm³ de cet antibiotique pendant 8 heures, la pousse était inhibée pendant 48 à 72 heures.

Une forte concentration de 20 U/cm³ assurait une bactériostase de 96 heures.

Ainsi, ces expériences in vitro, permettait d'envisager la possibilité d'une thérapeutique discontinue.

- Expérimentation in vivo

L'expérimentation sur la tuberculose du cobaye confirma ces résultats.

Une injection quotidienne ou tous les 3 jours de STREPTOMYCINE à ces animaux leur donna une survie de durée comparable.

- En clinique

Chez l'homme, les concentrations sanguines moyennes obtenues après l'administration de 1 gramme de STREPTOMYCINE étaient de 50 U/ml pendant 8 heures.

DEYES dès 1949, obtint chez 100 malades, une évolution favorable dans 77% des cas, après un traitement intermittent par 1 ou 2 grammes de STREPTOMYCINE tous les 3 jours. Mais sous cette monothérapie, il vit se développer en 120 jours de nombreux cas de résistance à cet antibiotique.

TEIPEL et HUGUES en 1950, traitèrent des malades par STREPTOMYCINE 1 ou 2 grammes tous les jours ou tous les 3 jours associés à 12 g de P.A.S. chaque jour.

Les traitements quotidien et intermittent se montrèrent également efficaces.

b) L'ISONIAZIDE

- Expérience in vitro

DICKINSON et MITCHISON trouvèrent qu'il fallait, au moins, une concentration de 1 mg./ml. d'ISONIAZIDE pendant 24 heures pour réduire le nombre de bacilles de Koch, viables, et inhiber la pousse des mycobactéries pendant une période de 7 jours. Une concentration de 0,5 mg./ml. de STREPTOMYCINE pendant 12 heures, provoquait une bactériostase pendant plus de 8 jours.

- Expérimentation in vivo

Chez la souris et le cobaye, ils obtiennent des résultats presque identiques, après administration quotidienne ou hebdomadaire de STREPTOMYCINE. Par contre, des populations bacillaires importantes étaient retrouvées chez la

souris, lorsque des doses, même élevées d'ISONIAZIDE, étaient espacées de 8 jours.

Chez le cobaye, l'ISONIAZIDE était efficace tant que le délai de 4 jours, entre chaque dose, n'était pas dépassé.

c) L'association ISONIAZIDE-STREPTOMYCINE

A l'Institut PASTEUR à Paris, en 1963, CANETTI GRUIBACK et GROSSET ont pu comparer in vivo une thérapeutique intermittente et quotidienne par ISONIAZIDE-STREPTOMYCINE.

Des bacilles humains virulents ont été inoculés par voie I.V. à 120 souris.

Toutes les souris non traitées moururent en 16 à 20 jours.

Le traitement commencé 14 jours après l'inoculation comportait pendant une période de 3 mois, un traitement quotidien initial par voie parentérale : 6 jours/semaine par ISONIAZIDE 25 mg/kg + STREPTOMYCINE 200 mg/kg. Les animaux répartis ensuite en 6 groupes recevaient ISONIAZIDE + STREPTOMYCINE dans les groupes I, II, III respectivement 6 jours, 2 jours et 1 jour par semaine. Dans les groupes IV, V, VI l'ISONIAZIDE seule 6 jours, 2 jours et 1 jour par semaine.

Les populations bacillaires chez les animaux sacrifiés avant traitement étaient aussi nombreuses que celles retrouvées dans les cavernes des poumons des malades non traités.

Après 3 mois et 6 mois de traitement, une importante réduction des populations était constatée, une faible proportion de bacilles résistant à l'ISONIAZIDE. Au 9^e mois, les meilleurs résultats furent obtenus par l'association des médicaments précités.

Si les effets du traitement ISONIAZIDE + STREPTOMYCINE quotidien furent excellents, ceux du traitement bi-hebdomadaire (groupe II) s'avérèrent très satisfaisants. La même thérapeutique appliquée une fois par semaine (groupe III)

eut une efficacité moindre que celle du groupe II mais supérieure à celle du groupe V.

Les résultats de la monothérapie par l'ISONIAZIDE furent bons dans le groupe IV, (nombreuses résistances) médiocres dans le groupe V (très importante population de bacilles résistants), très insuffisants dans le groupe VI. Il apparaissait ainsi que l'un des quatre régimes intermittents (ISONIAZIDE + STREPTOMYCINE 2 fois par semaine) avait une efficacité certaine.

- Essai clinique

Expériences de MADRAS

L'une des premières études très encourageantes sur l'application du traitement intermittent de la tuberculose pulmonaire a été faite en Inde, au Centre de Chimiothérapie de la Tuberculose, à Madras, en 1964.

1.- L'analyse a porté sur 138 malades répartis en deux groupes sensiblement identiques pour ce qui était de la gravité de la maladie récemment diagnostiquée, avec des examens bacilloscopiques positifs.

Deux modes thérapeutiques ont été comparés :

- l'un bi-hebdomadaire
- l'autre quotidien

Les malades ont reçu pendant une année :

Groupe I : ISONIAZIDE 15 mg/kg per os 2 fois par semaine
STREPTOMYCINE 1 g I.M. 2 fois par semaine

Groupe II: ISONIAZIDE 5 mg/kg per os chaque jour
P.A.S. 0,22 g/kg per os chaque jour.

Des contrôles bactériologiques et radiologiques ont été effectués au Centre.

Les cultures toutes positives avant traitement, étaient négatives au douzième mois dans 94% des cas dans le groupe A et 85% des cas dans le groupe B.

Le pourcentage des cavités pulmonaires était, dans les groupes A et B, respectivement de 97% et 94% avant traitement et a passé à 33% et 29% après douze mois de traitement.

Il ressort de cette étude que la thérapeutique deux fois par semaine par ISONIAZIDE-STREPTOMYCINE, était aussi efficace qu'un traitement quotidien par ISONIAZIDE-P.A.S. Une surveillance portant sur quatre années a confirmé la stabilité des résultats obtenus tout à fait comparables dans l'un et l'autre groupes.

2.- Une autre analyse : portant sur 286 patients a permis une comparaison de deux traitements :

- l'un hebdomadaire
- l'autre bi-hebdomadaire

Tous les malades soumis au traitement en ambulatoire ont reçu au Centre :

- STREPTOMYCINE 1 g I.M.
- ISONIAZIDE 15 mg/kg per os
- PYRIDOXINE 6 mg.

Une fois par semaine (groupe A) ou deux fois par semaine (groupe B).

Après 10 mois de traitement, les cultures étaient négatives dans 92% des cas (groupe B) par contre, elles ne l'étaient que dans 71% des cas dans le groupe A.

A la thérapeutique hebdomadaire deux modifications furent apportées.

Un groupe de malades (C) reçut en plus du PYRAZINAMIDE (90mg/kg) une fois par semaine.

Un autre groupe (D) reçut chaque jour pendant un mois de l'ISONIAZIDE 15 mg/kg et de la STREPTOMYCINE 1 g, suivit un traitement hebdomadaire.

Cette nouvelle expérience a permis d'enregistrer la nette supériorité du traitement administré deux fois par semaine (95% de cultures négatives)

sur le traitement hebdomadaire (66%).

Le PYRAZINAMIDE a donné peu d'amélioration des résultats (70%).

Le traitement quotidien initial doit être considéré avec intérêt (88% de cas favorables).

d) L'association STREPTOMYCINE-PYRAZINAMIDE

Une étude portant sur 396 malades africains tuberculeux pour lesquels un premier traitement avait échoué, a permis de comparer des traitements par STREPTOMYCINE-PYRAZINAMIDE quotidien et intermittent.

Quatre groupes de malades ont été traités pendant six mois par :

- Groupe S-Z : STREPTOMYCINE 1 g I.M. par jour
(66 malades) PYRAZINAMIDE 1,5 g per os en trois prises réparties dans la journée.
- Groupe S-Z-1: STREPTOMYCINE 1 g I.M. par jour
(72 malades) PYRAZINAMIDE 1,5 g per os en une prise par jour
- Groupe S-Z-3: STREPTOMYCINE 1 g I.M. par jour
(73 malades) PYRAZINAMIDE 3 g per os en une prise trois fois par semaine.
- Groupe S_3Z_3 : STREPTOMYCINE 1 g I.M. trois fois par semaine
(76 malades) PYRAZINAMIDE 3 g en une prise trois fois par semaine.

Une amélioration radiographique a été notée chez 51% des malades du groupe S-Z, 59% du groupe S-Z₁, 57% du groupe S-Z₃ et 55% du groupe S_3Z_3 .

Respectivement dans les groupes SZ, SZ₁, SZ₃ et S_3Z_3 les cultures ont été négatives dans 42%, 44%, 58% et 54% des cas.

Si, en 6 mois, aucun de ces quatre régimes associant PYRAZINAMIDE et STREPTOMYCINE n'a donné des résultats très satisfaisants dans le retraitement de la

tuberculose pulmonaire, il est à remarquer que cette association a été plus efficace lorsque le PYRAZINAMIDE était administré à une forte dose unique tous les deux jours.

De plus, de nombreuses études faites sur la toxicité hépatique du PYRAZINAMIDE ont révélé que cette intolérance était probablement davantage le fait d'un surdosage quotidien, que de la quantité même élevée (de 3 g) administrée à chaque prise.

L'efficacité d'un tel médicament serait donc accrue par son administration discontinue.

Ces expériences et surtout celles de Madras, ont incontestablement ouvert de nouvelles perspectives au traitement de la tuberculose.

De plus grands espoirs sont nés depuis la découverte d'un nouvel antibiotique antibacillaire : LA RIFAMPICINE.

CHAPITRE II - LA RIFAMPICINE

A - ETUDE GENERALE

a) Origine

La RIFAMPICINE, RIFALDAZINE ou A.M.P. est un antibiotique semi-synthétique dérivé de la RIFAMYCINE S.V.

L'origine de la famille des RIFAMYCINES est le champignon méditerranéen, le STREPTOMYCES MEDITERRANEI NOVA SPECIES.

b) Structure

C'est en 1965 que MAGGI réalisa la semi-synthèse de la 3-4 méthyl 1-pipérazinyl imino-méthyl RIFAMYCINE S.V. ou RIFAMPICINE.

Nous rapporterons ici quelques unes des très nombreuses études faites sur ce produit qui, de par le monde, de façon quasi unanime, est reconnu comme un antibiotique très actif sur les bacilles Gram (+) et Gram (-) mais surtout comme un antituberculeux aux qualités exceptionnelles.

B - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

a) Absorption

L'administration de la RIFAMPICINE se fait par voie orale. Le médicament est présenté sous forme de capsules de 300 mg.

- Taux sanguin

- Chez l'animal :

Une comparaison des concentrations dans le sang de la RIFAMPICINE chez les rats après administration orale et intraveineuse des mêmes doses montre que les différents modes d'absorption n'ont que peu d'influence sur la concentration du produit dans le sang.

- Chez l'homme :

Les travaux de FUREZ, SCOTTI, PALLANZA et MAPELLI, et ceux notamment de CANETTI et PORVEN ont établi que les concentrations sériques de la RIFAMPICINE administrée per os, sont élevées et relativement stables.

FUREZ et Coll. ont trouvé dans le sang après une administration de 150 mg d'A.M.P. une concentration thérapeutiquement active pendant environ 8 heures. En augmentant les doses à 450 et 900 mg, les concentrations étaient encore plus élevées et se retrouvaient à la 24^è heure.

b) Distribution

Après administration de 25 mg de RIFAMPICINE par voie intraveineuse on constate une chute rapide du niveau sanguin, dans les 20 à 30 premières minutes, suivie d'une très lente décroissance pendant trois heures.

Cela prouve la très grande diffusion de l'antibiotique dans le corps humain.

Il a été démontré par ailleurs qu'au même moment, après une prise orale de 150 et 450 mg, une concentration de RIFAMPICINE peut être plus élevée dans certains tissus que dans le sang. Ce fait a été confirmé par CANETTI et ses Collaborateurs, pour ce qui est du poumon. Après l'administration de 600 mg d'A.M.P. les taux de RIFAMPICINE dans le parenchyme pulmonaire sain ont été retrouvés nettement plus élevés que le taux sérique. Le rapport du taux pulmonaire/taux sérique était en moyenne de 1,6 (un tel chiffre n'est obtenu ni pour

l'ISONIAZIDE ni pour l'ETHIONAMIDE).

Le rapport du taux lésionnel (taux existant dans la paroi de caverne) au taux sérique était supérieur à 1.

Si dans le caséum, les taux de RIFAMPICINE se sont révélés être relativement plus faibles, ils étaient encore 10 à 30 fois plus élevés que la concentration inhibitrice minimale de RIFAMPICINE in vitro.

c) Elimination

La RIFAMPICINE s'élimine principalement par la bile et l'urine.

Les taux urinaires mesurés à la 3^e et à la 6^e heures se sont montrés très élevés (les taux moyens étant respectivement de 178 mg/ml et 138 mg/ml).

d) La tolérance à la RIFAMPICINE

La RIFAMPICINE est bien tolérée en clinique. Les incidents le plus fréquemment observés sont des troubles hépatiques dont la fréquence est très variable.

Les statistiques ont montré que sur 423 observations, en France, on a noté 14 cas d'ictères; à l'étranger sur un nombre huit fois plus élevé de malades, on a relevé vingt fois moins d'ictères.

Les tests de floculation ne subissent pas de modifications caractéristiques.

Le taux de transaminases augmente mais de façon transitoire.

C - L'ACTIVITE ANTITUBERCULEUSE

a) RIFAMPICINE seule

1.- In vitro

PALLANZA, ARIOLI, FUREZ et BOLZONI ont étudié l'activité antituberculeuse de la RIFAMPICINE. Ce produit est particulièrement actif sur le M. tuberculosis H₃₇ Rv et le M. Bovis Vallée, d'une efficacité variable sur les mycobactéries atypiques.

L'activité antituberculeuse de l'A.M.P. in vitro, est grandement influencée par le pH, la température, le milieu utilisé. NITTI a montré que la C.M.I. était de 0,01 γ par ml en milieu de Dubos, de 0,5 γ en milieu de Youmans au sérum, de 5 γ en milieu de Lowenstein-Jensen

La RIFAMPICINE, à la dose de 0,2 μg/ml, en milieu de Tween 7 H₉ s'est révélée être plus bactéricide qu'un μg/ml d'ISONIAZIDE, que 0,5 μg/ml de STREPTOMYCINE. Après un contact de deux heures seulement, il y a eu un temps de latence avant la reprise de la pousse de la culture. Cependant, le temps de latence après un contact de 6 à 96 heures avec 0,2 μg/ml de RIFAMPICINE a été retrouvé de 2 à 3 jours maximum.

- Les dilutions minimales inhibitrices

Si les concentrations sériques de RIFAMPICINE sont élevées et relativement stables, aux doses thérapeutiques habituellement employées, les dilutions minimales inhibitrices obtenues avec 0,6 g de RIFAMPICINE sont beaucoup plus basses que celles trouvées avec 0,2 g d'INH et un peu plus basses que celles obtenues avec 0,8 g d'INH.

Une étude faite par CANETTI, LE LIRZIN et KAZMIERCZAK a montré que plus basse est la dilution minimale inhibitrice d'une drogue, plus élevée est son efficacité clinique.

En conclusion, le fait important est que la concentration réalisée par l'AMP dans le sérum est de l'ordre de 100 fois la concentration inhibitrice minimale de la RIFAMPICINE pour le bacille tuberculeux in vitro en milieu liquide.

- Les mutants résistants

Les travaux de GRUMBACK et BIST ont permis d'étudier la proportion des différentes populations bacillaires capables de croître en présence de RIFAMPICINE à des concentrations diverses.

La proportion de mutants a été recherchée pour la souche H₃₇Rv.

Elle est de 1/1000 bacilles pour une concentration de 10 γ/ml, de 1 pour 1 million pour 20 γ/ml; de 1 pour 30 millions pour 40 γ/ml; de 1 pour 100 millions pour 500 γ/ml.

Une population bacillaire normale renferme d'emblée peu de mutants d'une résistance élevée. Dans le cas de l'ISONIAZIDE et de la STREPTOMYCINE, la population de mutants de résistance élevée est très supérieure (1 pour 10^5 ou 10^6 bacilles) à celle des mutants résistant à l'A.M.P. (1 pour 10^8).

Résistances croisées

Les travaux de NITTI, CATENA et VERBIST n'ont permis de retrouver aucune résistance croisée avec des antituberculeux autres que les RIFAMYCINES.

2.- Activité in vivo

- Chez la souris :

Expérience de GRUMBACK et RIST. Des souris blanches ont été traitées le lendemain de l'inoculation par voie intraveineuse de 0,1 μg d'une souche de H₃₇Rv.

La rifampicine a été administrée une fois par jour par sonde oesophagienne

Les témoins non traités sont morts entre les 18^e et 26^e jours. Dès la mort de la moitié des souris témoins les animaux traités ont été sacrifiés.

Il a été constaté que la dose minimale active de RIFAMPICINE était 20 fois plus faible que celle de RIFAMYCINE 5 V administrée par voie sous-cutanée mais trois fois supérieure à celle de l'ISONIAZIDE donnée per os.

Des doses de 25 à 50 mg/kg de RIFAMPICINE, après 3 mois de traitement, permirent d'obtenir un résultat jamais connu avec un autre antituberculeux employé seul : la stérilisation de 80% des souris. A noter que dans les cas où la stérilisation n'était pas totale, le nombre de bacilles était très faible, ils se révélèrent résistants à 80 γ/ml de RIFAMPICINE.

Une même dose de 25 mg/kg d'ISONIAZIDE, provoqua une bactéricidie initiale rapide mais après 3 mois, il y eut un développement de bacilles résistants chez 85% des souris et à 4 mois aucun poulmon n'était stérilisé.

L'efficacité à long terme de la RIFAMPICINE à forte dose est supérieure à celle de l'ISONIAZIDE.

VERBIST a montré que chez les souris, une dose de 10 mg/kg de RIFAMPICINE per os était comparable à 5 mg/kg d'ISONIAZIDE et que 20 mg/kg de RIFAMPICINE étaient plus actifs qu'une dose analogue d'INH. La dose minimale active de RIFAMPICINE serait de l'ordre de 10 mg/kg.

- Chez le cobaye

L'étude de DICKINSON a porté sur 116 cobayes. Ces animaux infectés ont reçu, après 3 semaines, de la RIFAMPICINE par sonde oesophagienne.

Des groupes ont été traités à des intervalles de 1, 2, 4 et 8 jours par des doses moyennes quotidiennes de 2, 5, 10, 20, 30, 40 et 80 mg/kg de RIFAMPICINE. Les résultats ont permis de noter que l'efficacité du traitement s'accroissait parallèlement à l'augmentation de l'intervalle entre les drogues. On observait une amélioration de la maladie pour chaque dose administrée sauf pour les faibles doses de 2 et 5 mg/kg.

Le bénéfice obtenu par les fortes doses de RIFAMPICINE donnée de façon intermittente peut en partie provenir des pics disproportionnellement hauts de concentration sérique et de l'excrétion prolongée de fortes doses.

b) L'association RIFAMPICINE-ISONIAZIDE

1.- In vivo

- Traitement quotidien

Expérience de GRUMBACK

Employant une même dose forte de 25 mg/kg d'ISONIAZIDE et de 25 mg/kg de

de RIFAMPICINE, 6 jours par semaine, chez des souris, GRUMBACK obtint de remarquables résultats.

Au 3^e mois, négativation des poumons de 4 souris sur 6. Les 2 autres avaient de rares bacilles sensibles aux deux drogues.

Après 4 mois de traitement, une négativation totale des poumons, des rates de tous les animaux est obtenue; ce phénomène exceptionnel n'a été observé jusqu'ici chez la souris qu'après 3 mois de traitement par ISONIAZIDE PYRAZINAMIDE.

L'ISONIAZIDE et l'ETHAMBUTOL ne donnent aucune négativation bacillaire après 6 mois.

L'ISONIAZIDE 25mg/kg et la STREPTO 200 mg/kg ne donnent qu'exceptionnellement une négativation à 6 mois et 80% après 18 mois de traitement.

Une faible dose de RIFAMPICINE 5 mg/kg associée à 25 mg/kg d'INH entraînent l'apparition de 75% de mutants résistants à l'ISONIAZIDE.

La dose de 5 mg/kg d'AMP est bactériostatique et ne prévient pas le développement de résistance à l'INH.

Expérience de Verbist

Diminuant les doses de RIFAMPICINE à 10 mg/kg et d'ISONIAZIDE à 2 mg/kg, VERBIST a traité 40 souris. Dès la 5^e semaine de traitement, il obtint une stérilisation complète des lésions pulmonaires et spléniques avec disparition des lésions macroscopiques.

Il est à remarquer que VERBIST a traité ses souris 1 semaine après l'inoculation des bacilles, GRUMBACK les a traitées après 14 jours, et que, de plus, la virulence du bacille du modèle expérimental de VERBIST semblait moindre. Les souris non traitées ont eu une survie très prolongée.

2.- In vivo.

Traitement intermittent

Expérience de F. GRUMBACK

Des souris tuberculisées ont reçu pendant une phase initiale d'un mois un traitement quotidien comprenant 25 mg de RIFAMPICINE, et 25 mg d'ISONIAZIDE.

Puis les animaux , répartis en 4 groupes, ont été traités durant 4 mois $\frac{1}{2}$ par :

- a) ISONIAZIDE seule quotidienne 25 mg/kg
- b) RIFAMPICINE seule quotidienne 25 mg/kg
- c) RIFAMPICINE 25 mg/kg + ISONIAZIDE 25 mg/kg 2 fois par semaine.
- d) RIFAMPICINE 25 mg/kg + ISONIAZIDE 25 mg/kg une fois par semaine.

Ces régimes furent comparés aux mêmes doses d'ISONIAZIDE + RIFAMPICINE administrés 2 fois par semaine dès le début sans traitement quotidien initial.

Les résultats furent excellents après le traitement RIFAMPICINE ISONIAZIDE bi-hebdomadaire avec traitement quotidien initial.

Le traitement hebdomadaire donna de médiocres résultats toutefois, les bacilles restaient sensibles aux deux drogues.

Après traitement intermittent donné 4 mois sans traitement quotidien initial, chez 75% des animaux, la population bacillaire était faible et sensible aux deux drogues; mais 25% avaient développé une grande population, avec résistance homogène à de hautes concentrations d'ISONIAZIDE, mais sensible à la RIFAMPICINE.

La prolongation du traitement apporterait probablement des résultats plus probants.

Une phase de traitement quotidien initial même de courte durée (1 mois) semble améliorer considérablement les résultats.

D - CONCLUSION SUR LA RIFAMPICINE

Les modifications chimiques de la RIFAMYCINE Sv, antibiotique d'une activité antituberculeuse médiocre, ont permis l'obtention d'un antibacillaire majeur, actif par voie orale, d'une bonne tolérance, d'une efficacité encore inégalée possédant une très faible proportion de mutants résistants : la RIFAMPICINE.

Ayant un pouvoir bactériocide à une dose minimale efficace de 10 mg/kg, la RIFAMPICINE en association avec l'ISONIAZIDE ne pouvait que favoriser l'application d'une thérapeutique antituberculeuse plus aisée, plus adaptée aux besoins des patients:

Le traitement intermittent.

CHAPITRE III - ESSAI CLINIQUE

L'essai thérapeutique auquel nous nous référons, a été réalisé dans le Service du Professeur SORS de l'Hôpital de la Salpêtrière.

A - MATERIEL ET METHODE

a) Répartition des malades

Condition d'admission dans l'essai :

Les malades étaient tous porteurs d'une lésion de tuberculose pulmonaire n'ayant jamais été traitée auparavant.

Des examens bacilloscopiques étaient faits sur les produits des tubages gastriques, trois jours de suite, avec culture sur milieu de Lowenstein-Jensen. Pour que les malades fassent parti de l'enquête, un de ces 3 examens devait être positif. Une culture devait être positive. Un antibiogramme étudiait la sensibilité des bacilles tuberculeux à la RIFAMPICINE et à l'ISONIAZIDE.

b) Régimes thérapeutiques

Trente huit malades furent répartis en deux groupes :

- l'un soumis au régime quotidien Q
- l'autre au régime intermittent I.

Le traitement comprenait :

- Régime Q

RIFAMPICINE 600 mg par jour en une prise orale
ISONIAZIDE 450 mg par jour en une prise orale

Ce traitement a été donné tous les jours sauf le dimanche, donc six jours par semaine.

- Régime I

RIFAMPICINE 900 mg en une prise orale
ISONIAZIDE 750 mg en une prise orale
deux jours par semaine.

A noter que ces malades recevaient en plus de ces antibiotiques :

Chaque jour :

- une perfusion de sérum glucosé isotonique
+ vitamine C : 1 g
- Becilan 250 mg.

Quel que fût le régime auquel ils appartenaient afin que ces patients ne se croient pas négligés.

La thérapeutique a été poursuivie lors de l'hospitalisation, puis à domicile après ou sans séjour en milieu sanatorial, pendant une durée totale de 12 mois.

Des visites en ambulatoire ont permis de suivre les malades jusqu'à la fin du traitement et de faire des contrôles après l'arrêt des drogues (de 4 à 6 mois).

Comparabilité des deux groupes

- Avant le traitement

Les deux groupes de malades I9 du régime Q, 19 du régime I étaient comparables quant à leur âge, leur taille, leur poids, leurs lésions pulmonaires, la richesse des bacilles dans leurs expectorations (tableaux I et II).

Dans le groupe Q 16 hommes et 3 femmes

Dans le groupe I 18 hommes et 1 femme.

Malades du groupe Q n°	Sexe	Nationalité	Age ans	Profession	Taille m	Poids avant	Poids après Tt.
1.- OTV...	M	Roumaine	41	Représentant	1,60	55	-
2.- BOU...	M	Malienne	29	Manoeuvre	1,77	64	71
3.- MOR...	M	Française	29	Chomeur	1,71	40	-
4.- CHI...	F	Française	78	Retraité	1,60	51	56
5.- KHI...	M	Algérienne	35	Manoeuvre	1,62	53	-
6.- BOUC..	M	Française	33	Porteur	1,70	67	-
7.- LEV...	M	Français	56	Invalide de guerre	1,68	39	47,5
8.- CHEU...	M	Algérienne	53	Charbonnier	1,60	51	51,5
9.- LIZ...	M	Française	45	Démarcheur	1,56	48	-
10.- GIR...	M	Française	34	Mécanicien	1,66	57	64
11.- GIL...	M	Française	34	Maçon	1,70	48	57
12.- DEZ...	F	Française	42	Sans pro- fession	1,60	54	62
13.- OUN...	M	Algérienne	34	Couvreur	1,60	59	65
14.- ROD...	M	Française	21	Tourneur	1,72	58	-
15.- BOUN..	M	Algérienne	20	Emballeur	1,69	61	70
16.- FRA...	M	Française	44	Invalide de guerre	1,70	70	76
17.- KHEM...	M	Tunisienne	20	Horloger	1,70	64	-
18.- MAK...	M	Malienne	22	Manoeuvre	1,62	61	65
19.- DEM...	F	Espagnole	33	Employé de métallurgie	1,60	53	-

TABIEAU I

Malades du groupe I n°	Sexe	Nationalité	Age ans	Profession	Taille m	Poids avant kg	Poids après T.
1.- NEB...	M	Française	19	Aide-compta- ble	1,75	57	63,6
2.- FER...	M	Algérienne	34	Ferrailleur	1,66	67	78
3.- JEA...	M	Algérienne	32	Maçon	1,68	62	84
4.- BEL...	M	Française	25	Manoeuvre	1,80	76	
5.- FRE...	M	Française	38	Aide-compta- ble	1,60	44	45
6.- BOUD...	M	Algérienne	37	Vendeur	1,62	53	58
7.- BES...	M	Algérienne	22	Manoeuvre	1,67	59	59
8.- PICH...	M	Française	46	Camelot	1,70	88	
9.- IMB...	M	Française	48	Chef d'atelier	1,59	49	53
10.- MEZ...	M	Algérienne	26	Manoeuvre	1,72	70	
11.- SEV...	F	F.Martini- quaise	46	Ouvrière	1,65	50	56
12.- ABAC...	M	Algérienne	19	Manoeuvre	1,79	65	69,5
13.- DAC...	M	Portugaise	21	Serrurier	1,65	59	68
14.- AVI...	M	Française	67	Retraité	1,47	50	54
15.- BAB...	M	Maliennne	26	Electricien	1,80	67	67
16.- KOH...	M	Algérienne	22	Manoeuvre	1,70	48	
17.- IMAK...	M	Algérienne	41	Garçon de café	1,70	58	63
18.- VIE...	M	Française	37	Agent techni- que	1,80	65	70,5
19.- HEN...	M	F.Guadelou- péenne	38	Agent PTT	1,70	50	54

TABLEAU N° II

Age des patients

Dans le groupe Q :

6 malades avaient moins de 30 ans

L'âge de 10 malades s'échelonnait entre 30 et 50 ans

3 malades avaient plus de 50 ans.

Dans le groupe I :

8 de moins de 30 ans

10 entre 30 et 50 ans

1 de plus de 50 ans.

Avant traitement

	Groupe Q	Groupe I
Pourcentage d'étrangers (et français d'Outre-Mer)	63%	63%
Age moyen (ans)	37	33
Taille moyenne (m)	1,64	1,67
Poids moyen (kg)	57	59
Pourcentage de malades dont la température $\geq 38^{\circ}$	53%	49%
Pourcentage de malades avec des cavités	47%	42%

TABLEAU III

Le pourcentage d'étrangers était de 63% dans les deux groupes.

Tableau III.

Antécédents (tableaux IV et V)

Groupe Q :

1 lithiase biliaire

TABLERAU IV

N°	ANTECEDENTS GROUPE Q
1	Lithiase biliaire
2	Zona intercostal - Syphilis
3	Mal nutrition
4	Ulcère duodénal - allergie à la Pénicilline
5	Diabète
6	-
7	Gastrectomie pour ulcère pylorique (PEAN)
8	-
9	Bronchite chronique - gros fumeur -
10	-
11	Diabète
12	Hystérectomie pour fibrome
13	Ethylisme
14-18	-
19	Ethyl - hypercorticisme

TABLEAU V

N°	ANTECEDENTS GROUPE I
1	R.A.A.
2	Hémi-parésie droite régressive en 1967
3	Ethyl traité par implants - Syphilis
4	
5	SEP dès l'âge de 22 ans Syndrome pyramidal et cérébelleux
6	-
7	-
8	Amputation jambe droite (éclat d'obus) - Ethylisme
9	-
10	-
11	Sciaticque - paludisme - hystérectomie totale - perturbations biologiques hépatiques
12	-
13	-
14	Diabète
15	-
16	-
17	Hernie hiatale
18	Terrain psychasthénique allergique - Diabète
19	Parasitose

- 1 ulcère duodénal
- 1 gastrectomie pour ulcère pylorique
- 2 éthylistes

Groupe I

- 2 éthylistes
- 1 hernie hiatale
- 1 parasitose

Poids moyen

Il était de 57 kg pour le groupe Q et 59 kg pour le groupe I.

Lésions pulmonaires

Dans les groupes Q et I on trouvait respectivement :
90% et 80% de lésions excavées
10% de réaction pleurale dans chaque groupe
34% d'atteinte bilatérale dans chaque groupe.

Malades sortis de l'enquête (tableau VI)

Groupe Q

11 malades sur 19 ont pu être suivis du début à la fin du traitement

- 1 décédé
- 2 résistance primaire à l'ISONIAZIDE
- 2 malades ont eu des cultures toujours négatives
- 3 perdus de vue.

Groupe I

15 malades sur 19 sont restés dans l'essai.

- 1 intolérant aux médicaments
- 1 résistant à l'ISONIAZIDE
- 2 perdus de vue.

	Groupe Q	Groupe I	Total
Total des malades avant traitement	19	19	38
Malades { Cultures toujours (-)	2		
{ D.C.D.	1		
{ Perdus de vue	3	2	12
{ Résistant à l'INH	2	1	
{ Changement de traitement pour intolérance		1	
Total des malades analysés pendant 48 semaines	11	15	26

TABLEAU VI

SURVEILLANCE

a) Clinique

La surveillance des effets de la thérapeutique s'est faite sur l'état clinique, la température, le poids des malades.

b) Bactériologique

- Des examens bacilloscopiques avec cultures deux jours consécutifs ont été répétés les 1er, 2è, 4è, 8è, 12è, 24è semaines puis tous les mois jusqu'à la fin du traitement et même 4 et 6 mois après.

- Richesse bacillaire

Tous les malades avaient une culture positive la richesse bacillaire moyenne de chaque groupe a été calculée.

Les colonies ont été comptées au-dessous de 100. Elles ont été cotées de 200 à 500 lorsque les cultures confluentes laissaient libres de larges portions de milieu, évaluées à plus ou moins 1000 lorsque les cultures confluentes

étaient plus abondantes mais ne recouvraient pas tout le milieu, et à 10000 lorsqu'elles recouvraient tout le milieu.

c) Radiologique

Un bilan radiologique a été fait à la fin de chaque mois après le début du traitement. Les radios des 0, 12, 24 et 52^es semaines ont été notées par des lecteurs indépendants.

Six à dix lecteurs, ignorant le groupe thérapeutique auquel appartenait le malade, le temps de traitement auquel correspondait la radiographie, ont attribué à chaque radio, un indice lésionnel et un indice cavitaires suivant l'échelle chiffrée suivante :

I - Indice lésionnel

- 0 - aucune opacité visible
- 1 - total des opacités inférieur à 2 cm²
- 2 - Total des opacités égal à 1/5^e de la surface d'un champ pulmonaire
- 3 - total des opacités égal à 1/2 des deux champs pulmonaires
- 4 - opacités d'étendue supérieure aux précédentes.

II - Indice cavitaires

- 0 - pas de cavité
- 1 - somme des diamètres des cavités inférieur à 2 cm
- 2 - somme des diamètres des cavités comprise entre 2 et 4 cm
- 3 - toute cavité de diamètre supérieur à 4 cm

On a pu attribuer un indice lésionnel et cavitaires moyen pour chaque groupe thérapeutique à un temps donné.

B - RESULTATS

Tous les malades suivis ont eu une amélioration de leur état général, une baisse rapide de la température, une élévation de leur poids.

Après traitement, le poids moyen dans le groupe Q était de 62 kg (contre 57 kg avant traitement) et de 64 kg dans le groupe I (59 kg avant traitement).

a) Résultats bactériologiques (courbe I)

Dans le groupe Q et le groupe I, le pourcentage de culture négative était respectivement :

à la 1^{ère} semaine de 10% et 9%

à la 4^{ème} semaine de 44% et 46%

à la 8^{ème} semaine de 70% et 80%

à la 12^{ème} semaine de 90% et 93%

à la 24^{ème} semaine de 100% et 100%

à la 40^{ème} semaine de 90% et 100%

à la 52^{ème} semaine on obtenait 100% de négativation dans les deux groupes.

La décroissance de la richesse bacillaire moyenne a été calculée.

La positivité moyenne du groupe Q et du groupe I étaient respectivement de 4700 et 3600 avant traitement, de 450 et 247 à la 1^{ère} semaine, de 56 et 20 à la 4^{ème} semaine; de 0,28 et 3,6 à la 8^{ème} semaine; de 0,09 et 0,12 à la 12^{ème} semaine, de 0 et 0 à la 24^{ème} semaine, de 0,09 et 0 à la 48^{ème} semaine, de 0 et 0 à la 52^{ème} semaine (tableau VII).

De la 24^{ème} semaine à la fin du traitement toutes les cultures ont été négatives sauf dans un cas.

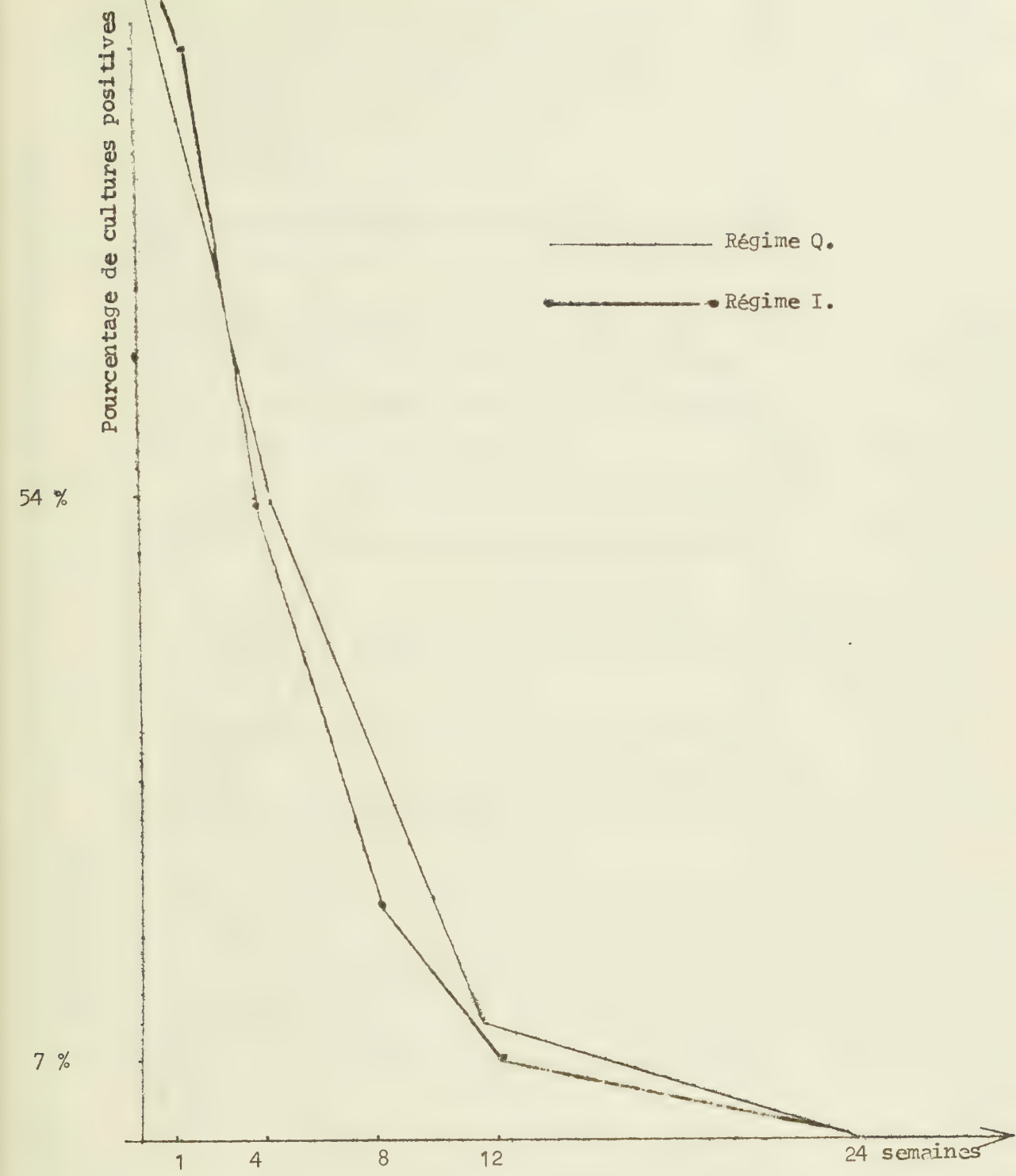
Au 9^{ème} mois, Mr. GIR... du groupe Q dont la négativation de tous les examens bactériologiques avait été obtenue dès la 8^{ème} semaine, a eu une culture positive avec une colonie.

Cette colonie était sensible à l'ISONIAZIDE et à la RIFAMPICINE.

Tous les examens ultérieurs ont été négatifs.

De telles constatations ne sont pas rares. Il s'agirait de "persistants sensibles" qui n'ont aucune signification fâcheuse.

100 % ⊕



Courbe I

TABLEAU VII - Résultat des cultures selon le groupe thérapeutique et selon la durée du traitement

Temps en semaines	GROUPE QUOTIDIEN				GROUPE INTERMITTENT			
	Total ma- lades avec cultures	Cultures négatives n°	Cultures négatives %	Richesse moyenne des cultures CM/tube	Total ma- lades avec cultures	Cultures négatives n°	Cultures négatives %	Richesse moyenne des cultures CM/tube
0	11	0	0	4740	15	0	0	3600
1	10	1	10	450	11	1	9	247
4	9	4	44	56	15	7	46	20
8	10	7	70	0,28	15	12	80	3,6
12	11	10	90	0,09	15	14	93	0,12
24	11	11	100	0	15	15	100	0
48	10	9	90	0,09	12	12	100	0
52	10	10	100	0	14	14	100	0

A Madras, on a fait mention de l'existence de telles colonies isolées sensibles, qui n'ont occasionné aucune rechute. Il est probable que l'organisme humain détruit aisément ces quelques unités bacillaires.

b) Résultats radiologiques

L'indice lésionnel moyen avant traitement était de 2,76 dans le groupe Q et 2,63 dans le groupe I.

Il passe dans les groupes Q et I respectivement à 2,10 et 2,01 à la 12^e semaine, à 1,83 et 1,17 à la 24^e semaine, à 1,36 et 0,83 à la 52^e semaine.

L'indice cavitaire moyen, avant traitement, était respectivement dans les groupes Q et I, de 1,16 et 1,06; il passe respectivement à 0,54 et 0,30 à la 12^e semaine, à 0,48 et 0,20 à la 24^e semaine; à 0,35 et 0,10 à la 52^e semaine (tableau VIII).

Il est à remarquer que dans le groupe Q, il y avait des lésions plus étendues et un plus grand nombre de cavités (90% de cavités contre 82% de cavités dans le groupe I).

A la fin du traitement on retrouvait 18% de cavités dans le groupe Q, 15% dans le groupe I. Mais ces images étaient fines et stables.

TABLEAU VIII - Résultats radiologiques à différents temps de traitement selon les groupes Q et I

Temps en semaines de traitement	Groupe Q		Groupe I	
	Indice lésionnel moyen	Indice cavitaire moyen	Indice lésionnel moyen	Indice cavitaire moyen
0	2,76	1,16	2,63	1,06
12	2,10	0,54	2,01	0,30
24	1,83	0,48	1,17	0,20
52	1,36	0,41	0,83	0,10

c) Résultats biologiques

La vitesse de sédimentation a été mesurée chaque mois. Nous rapportons ici les résultats recueillis avant traitement, puis les 1er, 3è et 6è mois (tableaux IX et X).

Dans le groupe Q, une normalisation de la V.S. de tous les malades s'est faite dès le 1er mois ou au 3è mois.

Chez un seul patient, dont l'état général n'était pas satisfaisant, il y eut un retour de la V.S. à la normale au 6è mois de traitement.

Dans le groupe I, la V.S. se normalise dans tous les cas au 3è mois.

C - TOLERANCE A LA RIFAMPICINE

La tolérance a été bonne chez 8 malades sur 11 dans le groupe Q, et chez 11 malades sur 16 dans le groupe I.

Dans le groupe Q (tableau XI)

Chez deux malades, quelques nausées et ballonnements passagers ont été notés (l'un d'eux était porteur d'un ulcère duodénal).

Chez une malade, Mme DEZ..., un épisode ictérique passager avec augmentation des transaminases a été constaté 5 jours après le début du traitement.

Pendant 12 jours, un arrêt du traitement a permis une disparition de l'ictère, une diminution progressive du taux des transaminases jusqu'à 30 unités.

La même thérapeutique a été alors reprise et aucun incident n'a été signalé pendant les 12 mois de traitement;

Tableau IX - La vitesse de sédimentation dans le groupe Q

n°	avant traitement	traitement		
		après 1er mois	après 3è mois	après 6è mois
2	76-104	62-86	5-16	
4	43-79	11-19		
5	65-92	6-20	3-13	
6	94-116	5-17	3-11	1-6
7	56-82	50-70	30-40	20-32
8	53-81	40-61	35-56	10-27
9	44-75	2-6	1-2	
10	30-56	6-25	5-10	
12	25-55	33-70	7-14	6-15
13	75-111	18-37	7-14	1-5
14	137-150	15-40	7-20	5-13
15	53-91	13-33	5-15	2-3
16	52-101	18-33	19-44	
18	40-67	11-19		

Tableau X - La vitesse de sédimentation dans le groupe I

n°	Avant traitement	Traitement		
		1er mois	3e mois	6e mois
1	49-83	20-40	5-10	2-9
2	70-98	26-57	13-31	
3	20-57		1-2	
5	20-47	33-61	10-22	
6	22-47	2-7		
7	3-6	2-4		1-4
9	32-60	20-58	8-20	
10	30-53	20-40		
12	45-73	4-19	1-6	
13	42-70	11-26	1-5	
14	72-105	31-60	23-45	
15	7-15	2-7	1-2	
17	14-40	13-30	10-22	
18	3-7	1-3		

Dans le groupe I (tableau XII)

Trois malades se sont plaints de quelques troubles digestifs passagers.

Un autre malade, Mr. KOM... a présenté trois jours après le début du traitement un ictère cutanéomuqueux avec élévation des transaminases.

Cette intolérance a nécessité le changement de la thérapeutique.

Il est à souligner que ce malade devait présenter, vraisemblablement, avant tout traitement, une hépatite; en effet une électrophorèse pratiquée dans un autre service hospitalier avant la mise en oeuvre de la thérapeutique antituberculeuse a été retrouvée très perturbée et le taux des transaminases SGPT était de 300 U. De plus, il n'y avait eu prise que de quatre capsules de RIFAMPICINE. Il ne s'agirait probablement pas d'une hépatite toxique.

Quelques mois après le changement de la thérapeutique, Mr KOM... a été remis pendant 3 mois à la RIFAMPICINE, sans incident.

Un malade, Mr BOU..., a eu un léger prurit après les prises médicamenteuses.

Aucune modification hématologique aucun trouble cardiaque, aucune toxicité rénale ou nerveuse n'a été observée ni dans le groupe Q ni dans le groupe I.

Il est à remarquer qu'une augmentation du taux des transaminases a été notée. Cette élévation était en général, pour les SGOT ou les SGPT inférieure à 100 unités. Elle fut passagère chez 6 malades du groupe Q, 8 malades du groupe I (tableaux XIII et XIV).

Dans chacun des groupes, comme nous venons de le souligner, un malade a eu un ictère accompagné d'une importante élévation des transaminases - phénomènes transitoires puisque l'un des malades a pu être remis au même traitement sans problème.

TABLERAU XI - Groupe Q

n°	Tolérance au traitement
2	Bonne pendant les 9 mois de traitement suivis
4	Quelques nausées
5	Bonne
6	"
7	"
8	"
9	"
10	Quelques ballonnements post-prandiaux
12	Petite épisode iotérique transitoire puis bonne tolérance
13	Bonne
15	"
16	Bonne pendant les 9 mois de traitement suivis
17	Bonne
18	"
19	Bonne pendant les 2 mois de traitement suivis.

TABLEAU XII -- Groupe I

n°	Tolérance au traitement
1	Bonne
2	"
3	Quelques nausées
4	Bonne (pendant les 3 mois de traitement suivis)
5	Bonne
6	Léger prurit après la prise médicamenteuse
7	Bonne
8	Bonne (pendant le seul mois de traitement suivi)
9	Bonne
11	"
12	"
13	"
14	"
15	"
16	Ictère ayant entraîné l'arrêt du traitement
17	Quelques troubles digestifs
18	Nausées puis bonne tolérance après ornitaïne
19	Bonne

N° groupe	Transaminases SGPT (P) U SGOT (O) U					
	Durée du traitement					
Q	avant P - 0	1 ^è semaine P - 0	2 ^è semaine P - 0	4 ^è semaine P - 0	12 ^è semaine P - 0	26 ^è semaine P - 0
2	10-3			20-30		
4	24-40		52-72	42-60		
5	6-12	26-12	30-15	15-25		
6	12-25	8-20		20-20		
7	10-30	6-20	25-30	8-20		
8	40-65	25-35	30-60	75-95	25-25	
9	8-15	6-22	10-10	10-25		
10	15-20		20-20	30-30		
12	5-15 après 5 jours de traitement 1500-900 arrêt momentané du traitement - retour à la normale des transaminases - reprise du traitement					32-30
			30-35			
13	12-15	12-20	25-20	40-25		
14	12-20			25-20	6-7	
15	5-15	40-30				
16	62-40	30-30				
18	4-9			15-10		

TABLEAU XIV

N° Groupe	Transaminases SGPT (P)U SGOT (O)U					
	Durée du traitement					
	Avant	1 ^è semaine	2 ^è semaine	4 ^è semaine	12 ^è semaine	24 ^è semaine
I	P - 0	P - 0	P - 0	P - 0	P - 0	P - 0
1				40-60		5-25
2	10-25					
5	15-35	70-40	40-50	20-60	80-110	15-35
6	10-35	12-25	10-18	65-40		45-45
7	15-10	25-25	25-35	45-35		
9	40-40			55-40		
10				14-10		
11	180-500	60-110	40-90	40-50		30-30
12	80-50	90-60	75-40	15-20		
13	30-55	30-20	35-40	15-30		
14	15-15			15-20		
15	25-40	25-15	20-20	20-25		
16	300-300 après 2 jours de traitement 1000-1200 U arrêt du traitement					
17	40-25	60-40				
18	3-7			28-29		
19	30-35	50-40	50-32		15-35	

Résultats globaux à la 52^e semaine de traitement :

Les résultats ont été bactériologiquement :

Favorables

Chez 10 malades du groupe Q

Chez 15 malades du groupe I

Négativation des cultures dès le 6^e mois.

Probablement favorables

Chez un malade du groupe Q nous avons noté la présence d'une colonie dans une culture à la 40^e semaine, suivie d'une négativation des cultures.

D - MALADES SORTIS DE L'ENQUETE

Mr. OTV... du groupe Q a présenté une résistance à 100% à l'ISONIAZIDE et 3 % au 13-14. Le traitement avait duré 3 mois et a dû être modifié. Le malade a été guéri par une association d'ETHAMBUTOL et de STREPTOMYCINE

C'est aussi au 3^e mois que les traitements de Mr. ROD... du groupe Q et M. MEZ... du groupe I ont été changés pour résistance primaire à l'ISONIAZIDE.

Mr. MOR... du groupe Q, 29 ans, est décédé après six jours de traitement. Il s'agissait d'un sujet cachectique, 40 kg pour 1,71 m, présentant un infiltrat multiexavé bilatéral, des troubles respiratoires importants avec troubles de l'hématose (PaO_2 36 mmHg).

A l'autopsie, on a retrouvé une dissémination hémotogène miliaire (rein, foie, ganglion mésentérique).

Pour un malade du groupe I, Mr. KOM... (dont nous avons mentionné le cas) on a dû changer le traitement car des signes d'hépatite sont apparus dès les premiers jours du traitement.

DISCUSSION

A - Comparaison des résultats du service du Professeur SORS aux résultats globaux de l'enquête.

Dans le cadre de l'enquête effectuée dans le service du Professeur SORS, des malades ont été traités selon le même protocole dans les services des Professeurs DECROIX et KREIS.

L'enquête globale a porté sur 92 malades; 71 ont été suivis pendant 12 mois.

Les résultats sont superposables à ceux que nous venons de rapporter.

RESULTATS BACTERIOLOGIQUES

La négativation des cultures, retrouvée dans les groupes Q et I, était respectivement à la 4^e semaine de 37% et 44% (contre 44 et 46% dans les groupes Q et I de l'enquête portant sur les 36 malades); à la 8^e semaine de 71% et 74% (contre 70% et 80%), à la 12^e semaine de 95% et 94% (contre 90 et 93%) à la 24^e semaine de 100% dans tous les groupes; à la 40^e semaine, de 97% dans le groupe Q, de 100% dans le groupe I (contre 90% et 100%) à la 52^e semaine de 100% dans tous les groupes.

RESULTATS RADIOLOGIQUES

L'indice lésionnel

Pour les groupes Q et I, l'indice lésionnel passe de 2,77 et 2,74 avant traitement (contre 2,76 et 2,63 des groupes Q et I de l'enquête du service du Profes-

seur SORS) à 2,09 et 2,18 à la 12^e semaine (contre 2,10 et 2,01); à 1,68 et 1,57 à la 24^e semaine (contre 1,83 et 1,17) après 52 semaines l'indice lésionnel est à 1,23 et 1,17 (contre 1,36 et 0,83).

L'indice cavitaire

Dans les groupes Q et I, avant traitement, l'indice cavitaire a été trouvé respectivement à 1,31 et 1,39 (contre 1,16 et 1,06 des groupes Q et I de l'enquête portant sur 36 malades), à la 12^e semaine, à 0,56 et 0,74 (contre 0,54 et 0,30) à la 24^e semaine à 0,42 et 0,39 (contre 0,48 et 0,20), à la 52^e semaine, à 0,30 et 0,20 (contre 0,41 et 0,10). Ces derniers chiffres correspondaient à une disparition de 86% et 87% des cavités au 12^e mois (contre 82 et 86%).

Le taux de RIFAMPICINE

La Rifampicinémie a été mesurée chez vingt malades les deux premiers mois. Les taux sanguins ont été supérieurs dans le groupe I, qui recevaient 900 mg à chaque prise de médicament, à ceux retrouvés dans le groupe Q (600 mg de RIFAMPICINE par jour) Courbe II.

Les résultats de l'enquête globale

L'analyse a porté sur 39 malades du groupe Q et 41 malades du groupe I. En effet, 10 malades du groupe Q et 12 du groupe I ont été perdus avant la fin de l'année.

Résultats bactériologiques favorables

34 malades du groupe Q, 33 malades du groupe I.

Résultats bactériologiques probablement favorables

- 2 malades (1 du groupe I, 1 du groupe Q) ont eu une culture positive à la 52^e semaine.

- 1 malade (groupe Q) a présenté une culture positive à la 40^e semaine.

- 1 malade (groupe I) a eu son traitement changé alors que les cultures étaient déjà négatives.

Arrêt ou changement de traitement

- 4 malades sont décédés

Le traitement de 2 malades a été changé pour aggravation radiologique.

1 malade de chaque groupe a eu son traitement changé pour toxicité.

Le total des résultats favorables représente 92% des malades du groupe Q et 88% du groupe I. La différence n'est pas significative.

De cette enquête, il ressort que l'association RIFAMPICINE-ISONIAZIDE donne en traitement intermittent ou quotidien, des résultats superposables.

Les expériences in vivo ont montré l'efficacité d'un traitement quotidien préalable au traitement intermittent, dans l'étude faite sur ces 92 malades cette mesure n'a pas été appliquée et les résultats n'en sont pas moins excellents.

Des résistances à l'ISONIAZIDE ont été décelées. Il est raisonnable de penser qu'un troisième antituberculeux pourrait, utilisé en début de traitement, entraver l'apparition de ces résistances.

Quelques signes d'intolérance, passagers, à type de troubles digestifs, ont été relevés. L'absorption discontinue des médicaments diminue leur toxicité en réduisant les doses administrées.

Les malades du groupe Q ont reçu 600 mg par jour de RIFAMPICINE, soit 3600mg par semaine. Ceux du groupe I, 900 mg par prise soit 1800 mg par semaine.

Les doses d'ISONIAZIDE données dans le groupe Q étaient de 2700 mg par semaine et seulement de 1500 mg par semaine dans le groupe I.

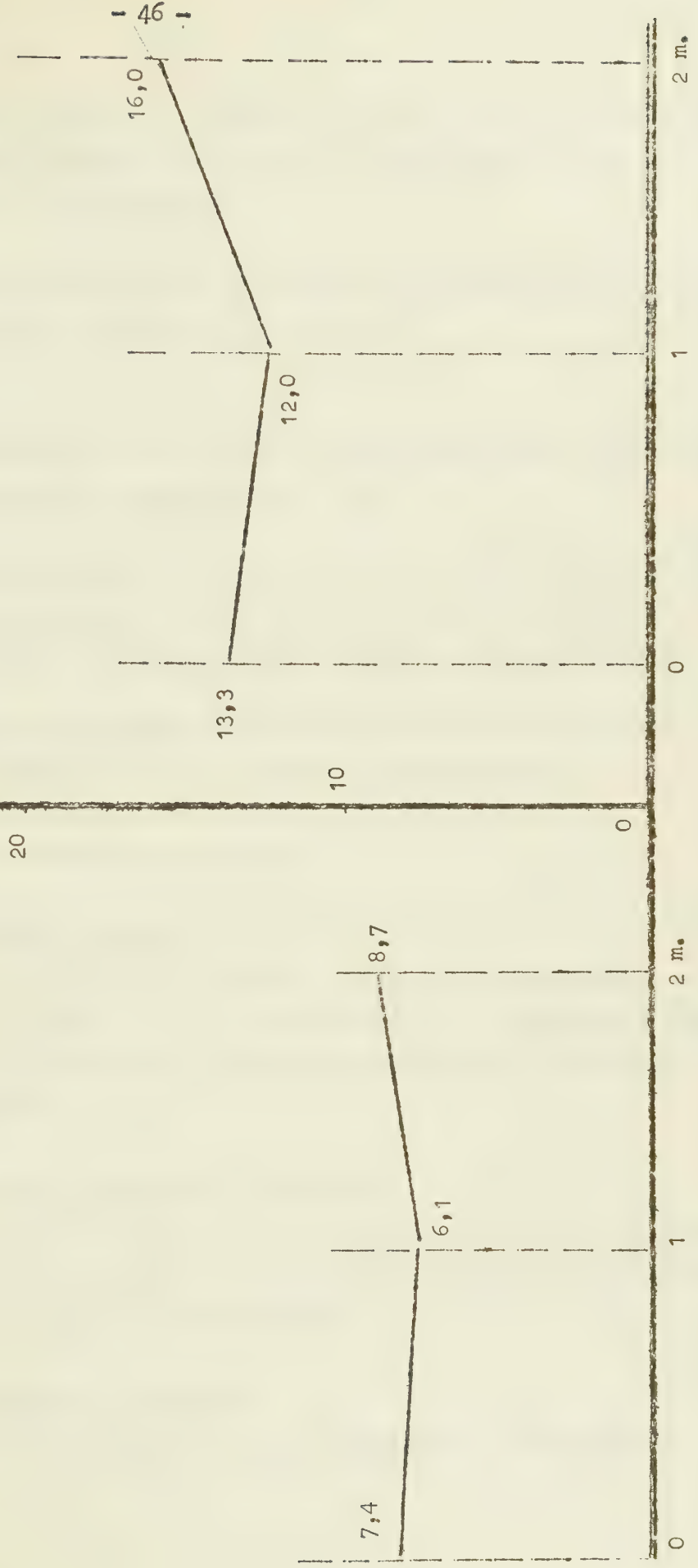
Pendant cet essai clinique, les patients étaient suivis durant leur hospitalisation (environ 1 mois $\frac{1}{2}$) leur séjour sanatorial (2 à 4 mois) puis à domicile.

TAUX SERIQUES DE RIFAMPICINE

Q : 600 mg. 6/7

I : 900 mg. 2/7

mcg./ml.



Peu de malades ont été traités en ambulatoire dès leur sortie de l'hôpital.

Cette mesure pourrait largement s'appliquer, car les résultats, chez ces patients, ont été tout aussi satisfaisants.

Aucune récurrence n'a été observée. La surveillance des malades après la fin du traitement s'est poursuivie durant quatre à six mois.

B - Comparaison des résultats de l'enquête avec les résultats d'autres enquêtes après traitement comportant la RIFAMPICINE.

Dans un institut de pneumologie de Santiago du Chili, FARGA, SANTIVIAO et Coll., ont expérimenté un traitement intermittent par ETHAMBUTOL-RIFAMPICINE, après une période initiale de 4 semaines du même traitement, plus KANAMYCINE.

Cette étude a porté sur 81 malades dont la bacilloscopie était positive. (Les cultures étaient résistantes à un ou plusieurs antituberculeux).

Les malades ont été répartis en 3 groupes :

Groupe I : quotidien (28 malades)

Après un traitement quotidien de 4 semaines par une triple association RIFAMPICINE 12 mg/kg, ETHAMBUTOL 20 mg/kg, KANAMYCINE 1 g, on a administré chaque jour, aux patients, deux antibiotiques : RIFAMPICINE - ETHAMBUTOL (aux mêmes doses) pendant 52 semaines.

Groupe II : quotidien - intermittent (27 malades)

Le traitement a comporté les mêmes antituberculeux aux mêmes doses pendant 4 semaines puis à des doses supérieures (30 mg/kg de RIFAMPICINE, 60 mg/kg d'ETHAMBUTOL) 2 fois par semaine, jusqu'à la 52^e semaine.

Groupe III : intermittent (26 malades)

Des doses fortes de RIFAMPICINE (30 mg/kg) et ETHAMBUTOL (60 mg/kg) ont

associées à 2 g de KANAMYCINE, 2 fois par semaine, pendant 4 semaines; ensuite RIFAMPICINE (30 mg/kg) ETHAMBUTOL (60 mg/kg) ont été prescrits 2 fois par semaine jusqu'à la 52^e semaine.

Résultats bactériologiques

On a obtenu dans les groupes I, II et III respectivement 21%, 18% et 15% de négativation contre 44% et 46% dans les groupes Q et I de l'enquête du service du Professeur SORS; à la 4^e semaine 57%, 59% et 65% contre 70% et 80% à la 8^e semaine, 71%, 77%, 88% contre 90% et 93% à la 12^e semaine.

Le traitement intermittent par association RIFAMPICINE-ETHAMBUTOL avec ou sans traitement quotidien initial est comparable au traitement quotidien.

La tolérance aux médicaments a été excellente.

On a pu remarquer une légère supériorité du traitement par RIFAMPICINE-ISONIAZIDE sur le traitement par l'association RIFAMPICINE-ETHAMBUTOL pour ce qui est des résultats bactériologiques.

C - Comparaison du traitement intermittent à base de RIFAMPICINE avec le traitement intermittent sans RIFAMPICINE.

Les expériences ont montré que le traitement intermittent par une association contenant de la RIFAMPICINE à une efficacité comparable à un traitement intermittent sans RIFAMPICINE.

Nous prendrons comme point de comparaison l'enquête effectuée dans le service du Professeur SORS, d'après laquelle, dès le 6^e mois, 100% de négativation des cultures ont été obtenues avec une bonne amélioration clinique et radiologique.

De l'enquête faite à Madras il résulte que 10 mois de traitement intermittent par une association ISONIAZIDE (14mg/kg) STREPTOMYCINE (27 mg/kg) n'ont permis que 94% de négativations des cultures.

Au Maroc, BUZONI et DURANTE n'ont obtenu, après 8 mois de traitement intermittent, que 46% de cultures négatives. Les mêmes antituberculeux ont été utilisés en Inde et au Maroc, mais, dans ce dernier pays, des doses moindres de STREPTOMYCINE ont été administrées aux malades.

C O N C L U S I O N

I - Le traitement de la tuberculose a connu une évolution remarquable dans les dernières décennies.

L'action de plus en plus efficace des antituberculeux a permis d'apporter des modifications importantes aux modalités thérapeutiques.

Il semble que l'ère du traitement quotidien "classique" de 18 mois, avec séjour prolongé en milieu sanatorial, soit révolue.

- Le traitement ambulatoire tend à être actuellement largement appliqué.

- Le traitement intermittent, par diverses associations d'antibiotiques, a fait la preuve de son efficience : notamment à Madras, chez des malades traités pendant une année, par ISONIAZIDE-STREPTOMYCINE deux fois par semaine, on a pu obtenir 94% de négativation des cultures.

Pendant le même temps, 85% des résultats favorables étaient acquis chez des patients, soumis à un traitement quotidien, comportant ISONIAZIDE-P.A.S.

Quatre ans de surveillance ont permis de juger de la stabilité de ces guérisons comparables dans les deux cas.

II - L'arrivée d'un antituberculeux majeur, la RIFAMPICINE, a donné un intérêt tout particulier au mode de thérapeutique discontinue.

Ce nouvel antibiotique, semi-synthétique, de la famille des RIFAMYCINES ,

facile à administrer, a des propriétés pharmacologiques remarquables :

- Son absorption est totale au niveau digestif. Un cycle entéro-hépatique provoque le maintien de taux sériques élevés, 100 fois supérieurs à la concentration minimale inhibitrice in vitro.

- Grâce à son excellente diffusion, les taux tissulaires de RIFAMPICINE au niveau du parenchyme pulmonaire notamment, sont encore plus élevés que les taux sériques.

- Pour ce qui est de ses propriétés antibacillaires, les expériences in vitro, ont montré la puissante action bactéricide de la RIFAMPICINE.

- Des résultats jamais trouvés jusqu'alors avec aucun autre antituberculeux ont été obtenus : après administration de 25 mg/kg de RIFAMPICINE, pendant trois mois, on a noté la stérilisation de 80% de souris infectées.

- La tolérance de ce médicament est bonne. Les troubles hépatiques relevés, tant cliniquement que biologiquement, ont été passagers.

- Le coût de la RIFAMPICINE est encore élevé. On peut espérer que son utilisation, surtout dans les pays en voie de développement, se répandra d'autant plus que son prix de revient, sera moins onéreux.

III - Des essais cliniques, des publications françaises et étrangères auxquelles nous nous référons, il ressort que :

- L'association ISONIAZIDE-RIFAMPICINE donne actuellement le taux de négativation des cultures, le plus élevé et le plus précoce.

- L'efficacité du traitement discontinu par ISONIAZIDE (750 mg) - RIFAMPICINE (900 mg) deux fois par semaine est comparable à celle du traitement par ces mêmes antibiotiques, aux doses respectives de 450 mg et 600 mg, administrées chaque jour.

Dès le 6^e mois de traitement, 100% de négativation des cultures ont été notés dans l'un et l'autre cas.

IV - Ces données font entrevoir la possibilité d'un raccourcissement général des durées des traitements.

Le traitement intermittent par RIFAMPICINE-ISONIAZIDE, antibiotiques administrés per os, ne peut que faciliter l'application du traitement ambulatoire et semble être la thérapeutique d'avenir de la tuberculose pulmonaire.

Comparé au traitement quotidien, ses avantages sont incontestables.

En effet, il permet une surveillance plus aisée des prises médicamenteuses, il diminue les risques d'intolérance et réduit de moitié le coût de la thérapeutique pour un résultat identique.

Ce mode de traitement est une réponse, certes encore partielle, aux nécessités et aux difficultés des pays en voie de développement. Dans les pays développés, il permet une guérison dans les meilleures conditions.

Vu, le Président de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

CH. SORS

P. CASTAIGNE

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ARIOLI V.
Influenza di diverse modalita di trattamento e tempi di osservazione sui risultati di infezioni sperimentali nel topo.
Bull. Chim. Farm. 1967, 106, 617-620.
- 2 - ARIOLI V., PALLANZA R., FURESZ S.
Penetration of rifampicin into bones Vth International Congress of Chemotherapy. International Society of Chemotherapy Vienna June 26, July 1, 1967
Vol. $\frac{1}{2}$ 771-781.
- 3 - ARIOLI V., PALLANZA R., FURESZ S., CARNITI G.
Rifampicin : a new Rifamycine.
I Bacteriological studies.
Arzneimittel, Forsch, 1967, 17, 523-529.
- 4 - AUGIER J., PARROT R., MARCHAL G., GILLET P.
Evolution bactériologique comparée chez deux groupes de tuberculeux pulmonaires graves, l'un traité par une association à base de Rifampicine, l'autre par une association à base d'INH
Soc. Franc. de Tuberc. 1969, 415-423.
- 5 - BATTEN J.
Experimental chemotherapy of tuberculosis
Brit. Med. J. 1968, 3, 75-82.
- 6 - BERNARD E., KREIS B., LIBERT A., ABRIC
Les infections de dihydrostreptomycine espacées un jour sur trois dans le traitement de la tuberculose
BM. Soc. Med. Hôp. Paris 1951, 67, 911-915.
- 7 - BERNARD E., KREIS B.
Le bacille de Koch en contact intermittent avec la streptomycine
Presse Méd. 28 Mars 1951, 59, n° 20 , 385-386.
- 8 - BICKEL H., KNUSEL F., KUMP N., NEIPP L.
New derivatives of rifamycin antibiotics
Antimicrob. Agents Chemoth. 1966 352-358.

- 9 - BURZONI F., DURANTE C.
Tubercle Lond. 1967, 48-187.
- 10 - CANETTI G., GRUMBACH F., GRUSSET J.
Long term two stages chemotherapy of advanced experimental murine tuberculosis with intermittent regimes during the second stage
Tubercle. London 1963 44-236.
- 11 - CANETTI G., LE LIRZIN M., PORVEN G., RIST N., and GRUMBACH F.
Some comparative aspects of Rifampicin and Isoniazid.
Tubercle Lond. 1968 49 367.
- 12 - CANETTI G., PARROT R., PORVEN G., LE LIRZIN M.
Les taux de Rifampicine dans le poumon et dans les lésions tuberculeuses de l'homme.
Acta Tuberculosea et Pneumologica Belgica 1969, 315-322.
- 13 - CLARCK J., WALLACE A.
The susceptibility of mycobacteria to Rifamide and Rifampicin
Tubercle Lond. 1967, 48, 144-150.
- 14 - CORPER J. and CORN M.L.
The remote sustained threshold therapeutic action of streptomycin
Science 1947, 106, 446.
- 15 - CUROI G., LOSCALZO B., NINNI A.
Interferenze farmacocinetiche fra rifamicine e farmaci ad eliminazione epatica
Atti del XVIII Congresso Italiano di Tisiologia Milano 4-5-6 Novembre 1966, Vol. 2 156-158.
- 16 - DECROIX G., KLEIS B., SORS C., CANETTI G., LE LIRZIN (M.), BIRENBAUM (J.).
Comparaison entre le régime rifampicine isoniazide administré quotidiennement et rifampicine isoniazide 2 fois par semaine.
Rev. Tub. Sept. Oct. 1969 33 n° 6 751-768.
- 17 - DEMICHELE G., NITTI V., IODICE F.
Prime osservazioni clinico terapeutiche in rapporto alla resistenza micobatterica primitiva
Cardorelli 1967, 9, 3-19.
- 18 - DIFILIPPO A., SISTI F., CENTRELLA G.
Rilievi sull'attività antimicrobatterica della rifamicina AMP in vitro
Atti del XVIII Congresso Italiano di Tisiologia Milano 4-5-6 Novembre 1966 Vol. 2 142-143.
- 19 - DICKINSON J.M., and MITCHELSON D.A.
In vitro : studies on the choice of drugs for intermittent chemotherapy of tuberculosis
Tubercle Lond. 47, 370, 381, 1966.

- 20 - DICKINSON J.M., and MITCHISON D.A.
Suitability of rifampicin for intermittent administration in the treatment of tuberculosis
Tubercle London 1970 51-82.
- 21 - East African British Medical Research Council Pyrazinamide Investigation
A controlled comparison of four regimens of streptomycin plus pyrazinamide in the retreatment of pulmonary tuberculosis
Tubercle London 1969 50-81.
- 22 - FARGA V., SANTIVIAGO C., ESTRADA A., ZIMMERMANN I., ALVAREZ R., EURIART M.
Intermittent treatment of resistant tuberculosis with ethambutol and rifampicin with an initial 4è week supplement of Kanamycin.
Results at 12 weeks (preliminary report) Instituto de Neumotisiologia Santiago Chile.
- 23 - FELDMAN W.U., HINSHAW H.C., et KARLSON A.G.
Fréquence de l'administration de la Streptomycine. Son influence sur les résultats du traitement de la tuberculose chez le cobaye.
Am. Rev. Tub. Mai 1947 55, 435-443.
- 24 - FURESZ S., SCOTTI R., PALLANZA R., MAPPELI E.
Rifampicin a new rifamycin III absorption, distribution and elimination in man
Azzneimittel Forsch 1967, 17, 534-543
- 25 - GRUMBACH F.
Treatment of experimental murine tuberculosis with different combinaisons of Isoniazid. Streptomycin followed by Isoniazid alone
Amer. Rev. Resp. Dis. 86-211.
- 26 - GRUMBACH F., CANETI G., GROSSET J., LE LIRZIN H.
Late results of long term, intermittent chemotherapy of advanced, murine tuberculosis : limits of the murine model.
Tubercle Lond. 1967, 48-11.
- 27 - GRUMBACH F., RIST N.
Activité antituberculeuse expérimentale de la Rifampicine, dérivé de la Rifamycine S.V.
Rev. Tuberc. Paris 1967, 31, 749-762.
- 28 - KRADOLFER F.
Analyse der Wirksamkeit von Rifamycin derivaten und bekannten therapeutika erster ordnung an der murinen tuberculose Vth International Congress of Chemotherapy Vienna June 26, Juli 1, 1967, vol.11/2 525-532.
- 29 - LEPETIT MEDICAL DEPARTMENT
Rifampicin August 1967, 1-40.

- 30 - LUCCHESI M., PALLOTA G., ROSSI P., SBAMPATU M.
L'azione terapeutica della Rifampicine, derivato 3-4 metil-1-piperazinil
iminometil Rifamicina SV nella tubercolosi polmonare
Ann. Ist. Forlani 1967, 27, 199-227.
- 31 - MAGGI N., PASQUAVICCI R., BALLOTTA R., SENSI P.
Rifampicin : a new orally active Rifamycin chemotherapy (Basel)
1966, 11, 285-292
- 32 - MENON N.K.
Madras study of supervised once weekly chemotherapy in the treatment
of pulmonary tuberculosis clinical aspects.
Tubercle Vol. 49 mars 1968.
- 33 - NITTI V., NINNI A., NATALI P.
Sull'attività battericida in vivo della Rifampicina isolata associata all'
Isoniazide
- 34 - PALLANZA R., ARIOLI V., FURESZ S., BOLZONI G.
Rifampicin a new rifamycin. II. Laboratory studies on the antituberculous
activity and preliminary clinical observations
Azzneimittel-Forsch. 1967, 17, 529-534.
- 35 - PORVEN G., CANETTI G.
Les taux de Rifampicine dans le sérum de l'homme
Revue de Tuberculose et de Pneumologie 1968, T.32 707-716.
- 36 - RAMAKRISHNAN S., DEVADATTA G., EVANS, WALLACE FOX N.K., MENON O., NAZARETH S.,
RADHAKRISHNA S., SAMBAMOORTHY H., STOTT S.P., TRIPATHY and S. VELU.
A four years follow up of patients with quiescent pulmonary tuberculosis at the
end of a year of chemotherapy with twice weekly isoniazide plus streptomycin
or daily Isoniazid plus PAS
Tubercle London 1969, 50-115.
- 37 - SYMPOSIUM sur la RIFADINE et la TUBERCULOSE PULMONAIRE
Médecine Prat. Mai 1969, 25, 99-10.
- 38 - TEMPEL O.W., HUGHES F.J., MARDIO R.E., TOWBIN M.N., DYE W.E.
Combined intermittent regimens employing streptomycin and para-amino-salicylic
acid in the treatment of pulmonary tuberculosis. A comparison daily and
intermittent dosage schedule
Trans. Minth Strept. Conf. 1950, 36 et Am. Rev. Tub. 1951, 63, 295.
- 39 - Tuberculosis chemotherapy Centre Madras (1964) A concurrent comparison
of intermittent (twice weekly) isoniazid plus streptomycin and daily isoniazid
plus PAS in the dominiliary treatment of pulmonary tuberculosis.
Bull. Wld. Hlth Org. 31-247.
- 40 - VERBIST L.
Tuberculostatic activity of rifampicin in vitro and in vivo.
Proc. Vth Inter.Congr.Chemother. Vienne 1967, 2, p. 521.

